

MEDICINAL COMPOSITION OF SUSTAINED RELEASE

Publication number: JP9188617 (A)

Publication date: 1997-07-22

Inventor(s): SUZUKI SHIGEKI; KAWABATA ATSUSHI +

Applicant(s): POLA CHEM IND INC +

Classification:

- **international:** A61K31/455; A61K47/32; A61K9/16; A61K9/52; A61P9/08; A61K31/455;
A61K47/32; A61K9/16; A61K9/52; A61P9/00; (IPC1-7): A61K31/455; A61K47/32;
A61K9/16; A61K9/52

- **European:**

Application number: JP19960000727 19960108

Priority number(s): JP19960000727 19960108

Abstract of JP 9188617 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal composition of sustained release capable of voluntarily controlling release of a medicine in intragastric or enteral pH region and suitable as a granular formulation of sustained release. SOLUTION: This medical composition of sustained release is obtained by coating an enteric-soluble polymer composed of a methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer and an acid-soluble polymer composed of a methyl methacrylate-butyl methacrylate-dimethylaminoethyl methacrylate terpolymer or polyvinyl acetal diethyl acetate on a nucleus granule containing a medicine in turn and a content of the enteric-soluble polymer is 5-15.3wt.% in the medicinal composition, and a content of the acid-soluble polymer is 0.8-5wt.% in the medicinal composition.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-188617

(43)公開日 平成9年(1997)7月22日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 9/16			A 61 K 9/16	K
9/52			9/52	N
31/455	A B R		31/455	A B R
47/32			47/32	C

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 15 頁)

(21)出願番号 特願平8-727	(71)出願人 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町6番48号
(22)出願日 平成8年(1996)1月8日	(72)発明者 鈴木 繁樹 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内
	(72)発明者 川畑 敏嗣 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内
	(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54)【発明の名称】 徐放性医薬組成物

(57)【要約】

【解決手段】 腸溶性高分子、酸可溶性高分子及び薬物を含有する徐放性医薬組成物。

【効果】 薬物放出を任意に制御し得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 腸溶性高分子、酸可溶性高分子及び薬物を含有することを特徴とする徐放性医薬組成物。

【請求項2】 腸溶性高分子がメタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマーであり、酸可溶性高分子がメタクリル酸メチル-メタクリル酸ブチル-メタクリル酸ジメチルアミノエチルコポリマーまたはポリビニルアセタールジエチルアセテートである請求項1記載の徐放性医薬組成物。

【請求項3】 腸溶性高分子の含有量が医薬組成物中5～15.3重量%であり、酸可溶性高分子の含有量が医薬組成物中0.8～5重量%である請求項1又は2記載の徐放性医薬組成物。

【請求項4】 薬物含有核顆粒に腸溶性高分子と酸可溶性高分子とを順次コーティングしたものである請求項1～3のいずれか1項記載の徐放性医薬組成物。

【請求項5】 徐放性顆粒製剤である請求項～4のいずれか1項記載の徐放性医薬組成物。

【請求項6】 請求項5記載の徐放性顆粒と速効性顆粒とを含有することを特徴とする徐放性医薬組成物。

【請求項7】 請求項5記載の徐放性顆粒と速効性顆粒の薬物重量比が1：1～20：1である請求項6記載の徐放性医薬組成物。

【請求項8】 請求項5記載の徐放性顆粒に速放性薬物層を薬物重量比で1：1～20：1の割合で層積した徐放性顆粒製剤。

【請求項9】 薬物が塩基性薬物及び／又は生理学的に許容されるその塩から選ばれる一種又は二種以上である請求項5～8のいずれか1項記載の徐放性医薬組成物。

【請求項10】 塩基性薬物がニカルジピン及び／又は生理学的に許容されるその塩である請求項9記載の徐放性顆粒製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は徐放性医薬組成物に関し、特に胃内pH領域及び腸内pH領域において薬物放出が任意に制御された徐放性顆粒製剤として好適な徐放性医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 徐放性製剤は、製剤の服用回数を減少させ、患者のコンプライアンス向上させ、治療効果を高める等医療上多くの利点を有する。

【0003】 徐放性製剤による治療効果を高めるためには、長時間にわたり有効血中濃度を維持させる必要があり、徐放性製剤として、水に対する薬物の溶解性、酸性・塩基性度等に関わらず、経口投与後の様々な生理学的環境下で単位時間当たり一定量の薬物を放出する、いわゆる0次放出型の徐放性製剤が要望されている。更に、胃粘膜刺激性薬物、酸性環境で不安定な薬物、初回通過効果を受ける性質を有する薬物等を含有する徐放性製剤

では、胃内での薬物放出を抑制し小腸以降で薬物を制御放出させることが切望されている。

【0004】 そのため、従来より徐放性製剤を得るために種々の放出制御法の試みがなされており、その代表的なものとして、拡散型放出制御法や溶出型放出制御法が知られている。

【0005】 拡散型放出制御法には、薬物含有核を水不溶性皮膜で被覆した皮膜型の微透析膜顆粒剤、微透析膜カプセル剤や水不溶性基剤中に薬物を分散したマトリックス型のグラデュメット形、ワックスマトリックス形がある。

【0006】 溶出型放出制御法には、薬物含有核を水可溶性皮膜で被覆した皮膜型のスパンヌル形や、水可溶性基剤中に薬物を分散したマトリックス型のスパスタブ形、スパンタブ形、ロンタブ形がある。溶出型放出制御法には、水可溶性基剤として腸溶性基剤を用いて、消化管pHにより薬物放出を制御する方法もある。（医薬品の開発 Vol. 13 「薬物送達法」 廣川書店）

【0007】 更に、腸溶性基剤中に薬物を分散させた核を水不溶性皮膜で被覆した徐放性製剤（特公昭64-7047号公報）、薬物含有核を水不溶性皮膜で被覆し更に腸溶性皮膜を被覆した徐放性製剤（特公平6-21066号公報）、薬物含有核を腸溶性基剤及び水不溶性基剤からなる皮膜で被覆した徐放性製剤（特開平4-234812号公報）など拡散型と溶出型を組み合わせた放出制御法も提案されている。

【0008】 これらの従来の放出制御法による徐放性製剤を経口投与したときの問題点として以下のことが挙げられる。

【0009】 (1) 水不溶性皮膜による薬物放出制御法では0次放出は得られ易いと言われているが、薬物の溶解性がpH依存性を示す場合消化管pHの変動（約pH1～pH8）により薬物放出速度が変化すること、小腸以降での薬物放出が望ましい薬物においては胃内での薬物放出が抑制できないおそれがある。

【0010】 (2) 水可溶性皮膜による薬物放出制御法では0次放出は得られ難く、小腸以降での薬物放出が望ましい薬物においては胃内での薬物放出が抑制できないおそれがある。腸溶性基剤を用いた薬物放出制御法では、小腸以降での薬物放出が望ましい薬物においては胃内での薬物放出を抑制し、薬物を小腸内に送達することは可能であるが、薬物放出は0次放出に制御されないおそれがある。

【0011】 (3) 水不溶性基剤及び水可溶性基剤によるマトリックス型放出制御法では薬物放出速度は時間の経過と共に減少傾向を示し、0次放出は得難い。更に消化管内においてバースト現象を引き起こすおそれがある。

【0012】 (4) 胃内において薬物放出を抑制し、小腸内に薬物を送達し、薬物放出を0次放出させることを

可能にした薬物放出制御法として、腸溶性基剤中に薬物を分散させた核を水不溶性皮膜で被覆した薬物放出制御法、薬物含有核を水不溶性皮膜で被覆し更に腸溶性皮膜を被覆した薬物放出制御法、薬物含有核を腸溶性基剤及び水不溶性基剤からなる皮膜で被覆した薬物放出制御法が提案されている。しかしながら、これらの薬物放出制御法においても小腸内pHの変動(pH5~8)により腸溶性基剤の溶解性が影響を受けて、薬物放出速度が小腸内で変化してしまうおそれがある。薬物の溶解性がpH依存性を示すときは、薬物を制御放出させることは更に困難なものとなると推察される。

【0013】これらのことは、実際に製剤を患者に投与した場合に、消化管の生理学的原因、特に消化液の液性、量あるいは食事の質、量によって薬物の放出速度が個体間、個体内で異なることにより薬物血中濃度が変動すること、即ちバイオアベイラビリティーが変動することを示し、全ての患者において薬効の持続化が図られ、適切な治療効果が得られているとは言い切れない原因となっている。即ち、薬物放出が胃内pH領域及び腸内pH領域において任意に制御された徐放性医薬組成物は現在のところまだ得られていない。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は、薬物放出を任意に制御し得る医薬組成物を提供することを目的とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】このような実情において、本発明者らは、種々の製剤用基剤を用いてより実用的な薬物放出制御法について鋭意研究を重ねた結果、上記従来の徐放性製剤において、薬物血中濃度推移の安定化、薬効の持続化、及び治療効果の向上を図るために、種々のpH環境下での薬物放出を自由に調節し、任意に制御放出させることができることに着目し、薬物含有核を腸溶性皮膜で被覆し、更に酸可溶性皮膜で被覆することにより、優れた薬物放出制御効果が得られることを見出し、本発明を完成了。

【0016】即ち、本発明は、腸溶性高分子、酸可溶性高分子及び薬物を含有することを特徴とする徐放性医薬組成物を提供するものである。

【0017】

【発明の実施の形態】消化管のpHは、胃ではpH1~3.5付近、十二指腸ではpH5~6付近、空腸ではpH6~7付近、回盲腸以降ではpH8付近であることが知られている。薬物吸収性においては、胃内pHとしてpH1.2、腸内pHとしてpH6.5及びpH7.2が、製剤からの薬物放出性に特に関与していると一般に知られている。本発明の徐放性医薬組成物は、胃内pH領域(pH1.2)及び腸内pH領域、特にpH6.5及びpH7.2の近傍した両pHにおける薬物放出を任意に制御し得るものである。

【0018】本発明で用いる腸溶性基剤としては、ヒドロキシプロピルメチセルロースフタレート(商品名:HP-55、HP-50、信越化学社製)、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー(商品名:オイドラギットL100、オイドラギットL100-55、オイドラギットS100、レームファルマ社製)、メタアクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー(商品名:オイドラギットL30D-55、レームファルマ社製)、ヒドロキシプロピルメチセルロースアセテートサクシネット(商品名:AQOAT、信越化学社製)、カルボキシメチルエチルセルロース(商品名:CMEC、フロイント産業社製)等が挙げらる。これらは一種を単独で用いることもでき、二種以上を組み合わせて用いることもできる。これらのうち、好ましいものはメタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー(商品名:オイドラギットL100(別名:メタクリル酸コポリマーL)、オイドラギットL100-55(別名:メタクリル酸コポリマーL)、オイドラギットS100(別名:メタクリル酸コポリマーS)、レームファルマ社製)またはこれらの混合物である。

【0019】本発明の組成物における腸溶性高分子の好ましい含有量は、薬物、徐放型、放出速度等の適用目的によって異なるが、1~30重量%が好ましく、3~20重量%が特に好ましく、5~15.3重量%が更に好ましい。

【0020】本発明で用いる酸可溶性高分子としては、医薬組成物に被覆などの目的で用いられる高分子であつて、酸に可溶なものであればよく、特に限定されるものではない。この様な高分子としては、例えば、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE(商品名:オイドラギットE100、レームファルマ社製)、ポリビニルアセタールジエチラーセテート(商品名:AEA、三共社製)などが挙げられる。これらは、一種を単独で用いてもよく、二種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0021】本発明の組成物における酸可溶性高分子の含有量は、薬物、徐放型、放出速度等の製剤設計により異なるが、0.1~10重量%が好ましく、0.5~8重量%が特に好ましく、0.8~5重量%が更に好ましい。

【0022】本発明で用いる薬物は経口投与により薬効が期待されるものであれば特に制限されない。即ち、ベンズジアゼピン等の中枢・末梢神経用剤、ニフェジピン、ニカルジピン等の循環器官用剤、呼吸器官用剤、消化器官用剤、ホルモン剤、ビタミン剤、アレルギー用剤、解熱用剤、ケトプロフェン、ケトチフェン等の鎮痛用剤、シスプラチン、アドレアマイシン、5-フルオロウラシル等の腫瘍用剤、フォスフォマイシン、メチシリソ等の抗生物質製剤、ビフォナゾール、ミコナゾール等の化学療法剤等の分野から選択され、水に対する薬物の溶解性、酸性・塩基性度等に関わらず、通常使用されて

いる薬物を配合することができる。また、これらの薬物の生理学的に許容される塩も用いることができる。本発明において好適に使用される薬物としては、pH依存性の溶解性を示す塩基性薬物が挙げられる。塩基性薬物の中でも塩酸ニカルジピン等は、薬物の溶解性が胃内pH領域に対して小腸内pH領域では著しく低いのにも関わらず、肝臓での初回通過効果を受ける性質を有するため、胃内の薬物放出を抑制し、高含量で薬物を小腸に送達させ、小腸全域において一定速度で薬物放出させることが望まれるため特に好ましいものである。

【0023】本発明の組成物における薬物の含有量は、その薬物の種類と製剤設計の目的により異なるが、0.1~4.0重量%が好ましく、0.5~3.0重量%がより好ましく、1~2.0重量%が更に好ましい。

【0024】本発明の医薬組成物における腸溶性高分子、酸可溶性高分子及び薬物の配合方法は、通常、医薬組成物の製造で用いられている方法であればよく、特に限定されない。例えば、これらの成分と任意成分とを混合し、造粒したり、薬物を含む核を作成し、これに腸溶性高分子と酸可溶性高分子を被覆させたりすればよい。これらの中でもっとも好ましい方法は、薬物を含む核の顆粒を作成し、これを腸溶性高分子を含む溶液でコーティングし、かかる後に酸可溶性高分子を含む溶液でコーティングする方法である。

【0025】本発明の徐放性医薬組成物は顆粒製剤とすることが好ましく、この顆粒及び医薬組成物の中間生成物となる顆粒は、日本薬局方等に記載の通常の製剤技術またはその変法、改良法を用いて調製できる。この様な方法としては、例えば、薬物含有核顆粒は乾式造粒法、撹拌造粒法、流動層造粒法、溶融造粒法、押し出し造粒法、コーティング造粒法等により調製される。薬物含有核顆粒の調製に際して用いる製剤素材は賦形剤、結合剤、滑沢剤、凝集防止剤、不活性核粒子、有機酸、界面活性剤等であり、医薬組成物に通常使用されるものであればいずれも使用できる。

【0026】中間生成物である薬物含有核顆粒は平均粒径が100~1200μmのものが好ましく、100~500μmのものが特に好ましい。本発明においては徐放性の薬物放出を示す薬物含有核顆粒が好適に用いられる。調製された薬物含有核顆粒における薬物含有量は好ましくは1~5.0重量%であるが、必ずしもこの量に限らず薬物の物理化学的性質、用量等により変えることができる。

【0027】薬物含有核顆粒を腸溶性高分子で被覆する方法は、パンコーティング法、流動層コーティング法、転動流動層コーティング法等が採用できる。これは、薬物含有核顆粒を転動及び、または流動させた層に腸溶性高分子を溶媒に溶解または懸濁したコーティング液を噴霧し、温風により溶媒を乾燥させ、薬物含有核顆粒の外層に腸溶性皮膜を形成させるものである。

【0028】更に、酸可溶性高分子を用いて腸溶性皮膜を被覆するときと同様に操作して、腸溶性皮膜層の外層に酸可溶性皮膜層を形成させる。

【0029】腸溶性高分子を被覆するとき又は酸可溶性高分子を被覆するときに、可塑剤、滑沢剤、色素、矯味・矯臭剤等を配合するが、これらは通常使用されるものであればいずれも使用できる。溶媒として、メタノール、エタノール、イソプロパノール、クロロホルム、アセトン、メチレンクロライド、水等が挙げられる。これらは単独で使用してもよく、適宜混合して使用してもよい。

【0030】このようにして調製された徐放性顆粒製剤の好ましい平均粒子径は100~2000μmであり、100~500μmが特に好ましい。

【0031】かくして得られた顆粒は一定の放出特性を有しているため、この顆粒のみで優れた徐放性薬剤として使用することが可能である。この顆粒は、高分子で被覆していない通常の速効性顆粒や従来の徐放性顆粒等と組み合わせて用いることができる。このうち、0次にある程度の放出量が要求される、例えばニフェジピンやニカルジピン等の難溶性循環器用薬には、速効性顆粒との組み合わせが有効である。

【0032】また、更に速効性薬剤組成物との組み合わせには、本発明の徐放性顆粒に速放性薬物層を層積して得たものが例示できる。これは本発明の医薬組成物の上に、速効性薬剤組成物、即ち、薬物とコーティング用の高分子以外の製剤上の任意成分からなる組成物をコーティングすれば容易に得られる。

【0033】上記、本発明の医薬組成物と速効性薬剤の組み合わせにおいて、本発明の医薬組成物及び従来の徐放性薬剤組成物を徐放部、高分子被覆のない薬剤とコーティング用の高分子以外の製剤上の任意成分からなる速効性の組成物を速放部とすれば、徐放部と速放部の割合は適度な初期血中濃度及びその持続効果を得るために適宜調整すればよい。一般的には徐放性顆粒中の薬物量と速効性顆粒または速放層中の薬物量を重量比で、1:2~5.0:1とすることが好ましく、2:3~3.0:1が特に好ましく、1:1~2.0:1が更に好ましい。

【0034】本発明の実施の形態において最もものは、薬物としてニカルジピン及び/又は生理学的に許容されるそれらの塩を用い、これを顆粒状白糖でコーティングして薬物含有核顆粒とし、これにメタクリル酸コポリマー皮膜を作成し、かかる後この皮膜上にアミノアルキルメタクリレートの皮膜を生成させたものである。

【0035】

【実施例】以下に実施例を示し、本発明を更に詳しく説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。なお、特記しない限り、%は重量%を示す。

【0036】比較例1

精製白糖球状顆粒（商品名：ノンパレル103 24-

32メッシュ、フロイント産業社製)200gに塩酸ニカルジピン70g、ヒドロキシプロピルメチルロース(商品名:TC-5、信越化学社製)70g、ポリソルベート80(商品名:TO-10-M、日光ケミカルズ社製)32g、タルク40g(商品名:ビクトリーライトSK-C、勝光山鉱業社製)、水178gをエタノール1610gに溶解・分散したコーティング液を転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、薬物含有顆粒を得た。

【0037】比較例2

比較例1で得た顆粒100gにエチルセルロース50g(商品名:エトセルN-10-G、信越化学社製)、クエン酸トリエチル(商品名:シトロフレックス、中外貿易社製)5g、タルク15gをエタノール930gに溶解・分散したコーティング液100gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0038】比較例3

精製白糖球状顆粒200gに塩酸ニカルジピン70g、エチルセルロース70g、ポリソルベート80-32g、タルク40gをエタノール1788gに溶解・分散したコーティング液を転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0039】比較例4

比較例1で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーL(商品名:オイドラギットL100、レームファルマ社製)70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液120gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0040】比較例5

精製白糖球状顆粒200gに塩酸ニカルジピン70g、メタクリル酸コポリマーL70g、ポリソルベート80-32g、タルク40gをエタノール1788gに溶解・分散したコーティング液を転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0041】比較例6

比較例5で得た顆粒100gにエチルセルロース50g、クエン酸トリエチル5g、タルク15gをエタノール930gに溶解・分散したコーティング液60gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0042】比較例7

比較例1で得た顆粒100gにエチルセルロース50g、クエン酸トリエチル5g、タルク15gをエタノール930gに溶解・分散したコーティング液60gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にメタクリル酸コポリマーL70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液110gを転

動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0043】比較例8

比較例1で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーL30g、エチルセルロース30g、クエン酸トリエチル6g、タルク10g、水50gをエタノール874gに溶解・分散したコーティング液120gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0044】比較例9

比較例6で得た顆粒と比較例1で得た顆粒とを塩酸ニカルジピン量で3:1となるように混合して徐放性顆粒を得た。

【0045】実施例1

(1) 精製白糖球状顆粒200gに塩酸ニカルジピン70g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース70g、ポリソルベート80-32g、タルク40g、水178gをエタノール1610gに溶解・分散したコーティング液を転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、薬物含有顆粒を得た。

(2) 上記で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーS(商品名:オイドラギットS100、レームファルマ社製)70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液78gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液25gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0046】実施例2

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーS70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液78gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液165gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0047】実施例3

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーS70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液240gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液25gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0048】实施例4

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマー-S70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液240gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液165gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0049】実施例5

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーS70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液240gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にポリビニルアセタールジエチルアセテート(商品名:AEA、三共製)12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液40gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し徐放性顆粒を得た。ポリビニルアセタールジエチルアセテートをコーティングする際、必要によりコーティング液にマクロゴール6000を若干量添加することができる。

【0050】寒施例6

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマー-S70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液30gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液10gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0051】实施例7

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コボリマー-S70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液30gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液330gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0052】塞施例8

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマー-S70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液400gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18

gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液10gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0053】实施例9

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマー-S70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液400gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液330gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0054】实施例10

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマー-S23.3g、メタアクリル酸コポリマー-L46.7g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液78gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液25gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0055】实施例11

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コボリマー-S23.3g、メタアクリル酸コボリマー-L46.7g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液78gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液165gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0056】实施例1-2

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コボリマー-S23.3g、メタアクリル酸コボリマー-L46.7g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液240gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液25gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0057】実施例13

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマー-S23.3g、メタアクリル酸コポリマー-L46.7g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水

100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液240gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマーE12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液165gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0058】実施例14

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマー-S23.3g、メタクリル酸コポリマーライド46.7g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液160gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液65gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0059】実施例15

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマー-S23.3g、メタクリル酸コポリマーライド46.7g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液160gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にポリビニルアセタールジエチルアセテート(商品名:AEA、三共社製)12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液100gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。ポリビニルアセタールジエチルアセテートをコーティングする際、必要によりコーティング液にマクロゴール6000を若干量添加することができる。

【0060】実施例16

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーライド70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液78gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液25gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0061】実施例17

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーライド70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液78gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液

165gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0062】実施例18

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーライド70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液240gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液25gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0063】実施例19

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーライド70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液240gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液165gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0064】実施例20

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーライド70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液125gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にアミノアルキルメタクリレートコポリマー-E12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液65gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0065】実施例21

実施例1(1)で得た顆粒100gにメタクリル酸コポリマーライド70g、クエン酸トリエチル7g、タルク7g、水100gをエタノール916gに溶解・分散したコーティング液125gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、更にポリビニルアセタールジエチルアセテート(商品名:AEA、三共社製)12g、タルク6g、水18gをエタノール364gに溶解・分散したコーティング液100gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。ポリビニルアセタールジエチルアセテートをコーティングする際、必要によりコーティング液にマクロゴール6000を若干量添加することができる。

【0066】実施例22

実施例1(1)で得た顆粒と実施例14で得た顆粒を塩酸ニカルジピン量で3:1となるように混合して徐放性顆粒を得た。

【0067】実施例23

実施例14で得た顆粒100gに塩酸ニカルジピン70g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース70g、ポリソルベート80-32g、タルク40g、水178gをエタノール1610gに溶解・分散したコーティング液155gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0068】実施例24

実施例1(1)で得た顆粒と実施例15で得た顆粒とを塩酸ニカルジピン量で3:1となるように混合して徐放性顆粒を得た。

【0069】実施例25

実施例15で得た顆粒100gに塩酸ニカルジピン70g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース70g、ポリソルベート80-32g、タルク40g、水178gをエタノール1610gに溶解・分散したコーティング液155gを転動流動層コーティング法によりコーティングした後乾燥し、徐放性顆粒を得た。

【0070】(試験例)実施例で得られた本発明の徐放性顆粒及び比較例で得られた徐放性顆粒について薬物(塩酸ニカルジピン)の放出性ならびにイヌに経口投与した時の薬物血中動態を以下のようにして比較した。

【0071】試験例1(溶出試験)

実施例及び比較例で得られた徐放性顆粒の塩酸ニカルジピン40mg相当量を用いて、日本薬局方一般試験法溶出試験法 第2法(パドル法)により、薬物の放出速度を比較した。試験液は局方第1液(pH1.2)、pH6.5リン酸緩衝液(ポリソルベート80-0.1%含有)及びpH7.2リン酸緩衝液(ポリソルベート80-0.1%含有)を用い、液量は900mlとした。設定温度は37°C、パドル回転数は100rpmとし、試験液に溶出した塩酸ニカルジピンの定量は吸光度法(波長355nm)により測定した。

【0072】(試験結果)比較例1~9の徐放性顆粒に関する試験結果を図1~9に、実施例1~25の徐放性顆粒に関する試験結果を図10~34に示す。この結果より、本発明の徐放性顆粒は、腸溶性皮膜に用いる腸溶性高分子の種類(メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーSまたはこれらの混合物)、量(薬物含有核顆粒に対して約5~15重量%)及び酸可溶性皮膜に用いる酸可溶性高分子の種類(アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアセテート)、量(薬物含有核顆粒に対して約0.8~5重量%)を変化させることにより、胃内pH領域(pH1.2)及び腸内pH領域(pH6.5、pH7.2)において薬物放出を長時間にわたり任意に制御可能であることが明らかである。即ち、本発明の徐放製剤は、長時間にわたり任意に制御可能なものである。

【0073】種々の薬物放出パターンを示す実施例の徐放性顆粒中で、塩酸ニカルジピンに望まれる胃内pH領域(pH1.2)で薬物放出を抑制し、腸内pH領域

(pH6.5、pH7.2)で同一の薬物放出速度を示す徐放性顆粒は、実施例14、実施例15、及びこれらと速放部と組み合わせた実施例22、実施例23、実施例24、実施例25のものである。

【0074】試験例2(イヌ薬物血中動態試験)

12時間絶食させた雄性ビーグル犬6匹(約10kg)に実施例22で得られた徐放性顆粒及び比較例9で得られた徐放性顆粒の塩酸ニカルジピン40mg相当量をそれぞれ経口投与し、投与後経時に採血して血中塩酸ニカルジピン濃度を高速液体クロマトグラフィー法により求めた。

【0075】(試験結果)試験結果を図35に示す。この結果より、本発明の徐放性顆粒は長時間にわたり安定した薬物血中濃度推移を示し、更に個体間における薬物血中濃度の変動が小さく、優れた徐放性を有していることが明らかであった。

【0076】実施例、試験例等で示したように、本発明の徐放性顆粒は、薬物の水に対する溶解性(水、pH)に関わらず、薬物放出を胃内pH領域(pH1.2)及び腸内pH領域、特にpH6.5及びpH7.2の近傍した両pHにおいて薬物放出を長時間にわたり任意に制御することが可能であり、薬物血中濃度推移の安定化、個体間(内)薬物血中濃度変動の減少が図られることが明らかである。これらのことにより、本発明の徐放性顆粒においては、薬効の安定した持続化による治療効果の向上、患者のQOLの改善等が期待できる。

【0077】

【発明の効果】本発明によれば、薬物放出を任意に制御し得る医薬組成物を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】比較例1の溶出試験結果を示す図である。

【図2】比較例2の溶出試験結果を示す図である。

【図3】比較例3の溶出試験結果を示す図である。

【図4】比較例4の溶出試験結果を示す図である。

【図5】比較例5の溶出試験結果を示す図である。

【図6】比較例6の溶出試験結果を示す図である。

【図7】比較例7の溶出試験結果を示す図である。

【図8】比較例8の溶出試験結果を示す図である。

【図9】比較例9の溶出試験結果を示す図である。

【図10】実施例1の溶出試験結果を示す図である。

【図11】実施例2の溶出試験結果を示す図である。

【図12】実施例3の溶出試験結果を示す図である。

【図13】実施例4の溶出試験結果を示す図である。

【図14】実施例5の溶出試験結果を示す図である。

【図15】実施例6の溶出試験結果を示す図である。

【図16】実施例7の溶出試験結果を示す図である。

【図17】実施例8の溶出試験結果を示す図である。

【図18】実施例9の溶出試験結果を示す図である。

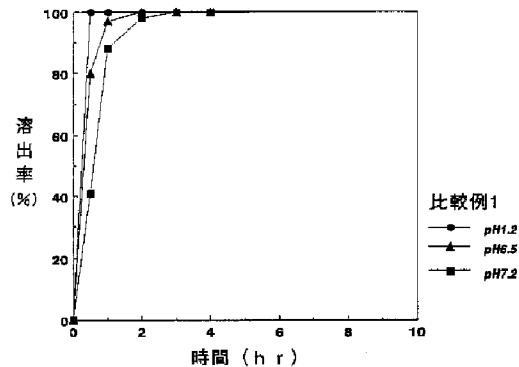
【図19】実施例10の溶出試験結果を示す図である。

【図20】実施例11の溶出試験結果を示す図である。

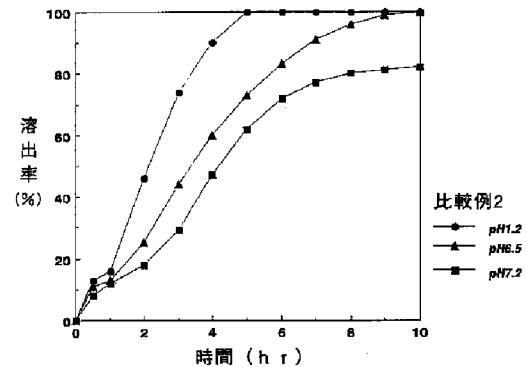
【図21】実施例12の溶出試験結果を示す図である。
 【図22】実施例13の溶出試験結果を示す図である。
 【図23】実施例14の溶出試験結果を示す図である。
 【図24】実施例15の溶出試験結果を示す図である。
 【図25】実施例16の溶出試験結果を示す図である。
 【図26】実施例17の溶出試験結果を示す図である。
 【図27】実施例18の溶出試験結果を示す図である。
 【図28】実施例19の溶出試験結果を示す図である。
 【図29】実施例20の溶出試験結果を示す図である。

【図30】実施例21の溶出試験結果を示す図である。
 【図31】実施例22の溶出試験結果を示す図である。
 【図32】実施例23の溶出試験結果を示す図である。
 【図33】実施例24の溶出試験結果を示す図である。
 【図34】実施例25の溶出試験結果を示す図である。
 【図35】比較例9及び実施例22で得られた徐放性顆粒（塩酸ニカルジピン40mg相当量）の血中動態試験結果を示す図である。

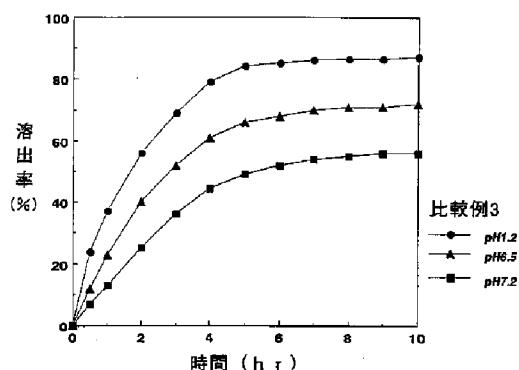
【図1】



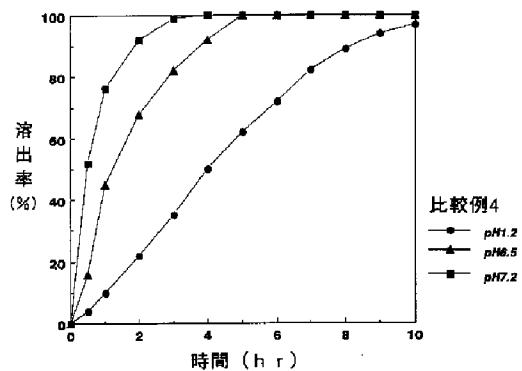
【図2】



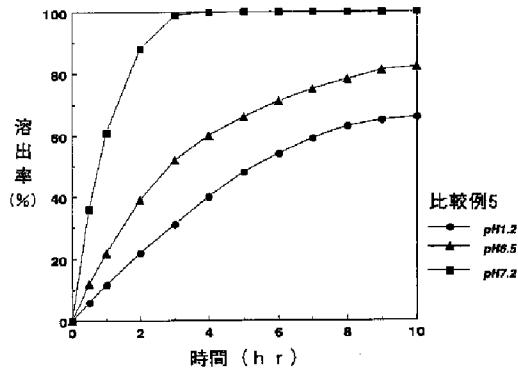
【図3】



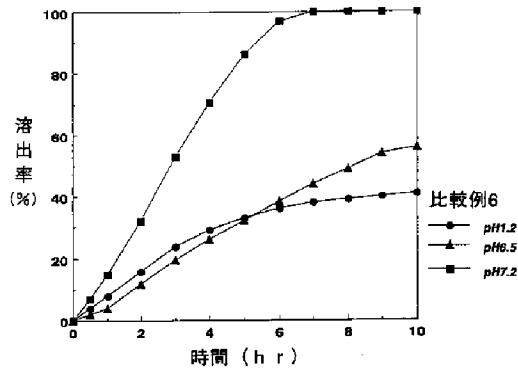
【図4】



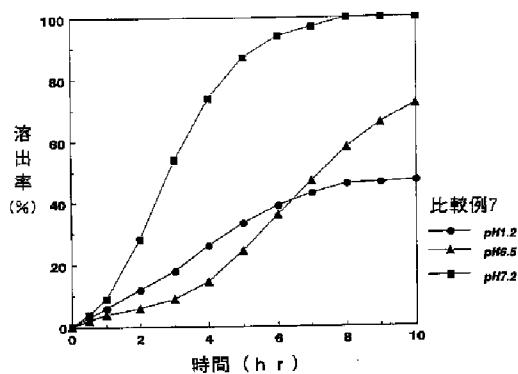
【図5】



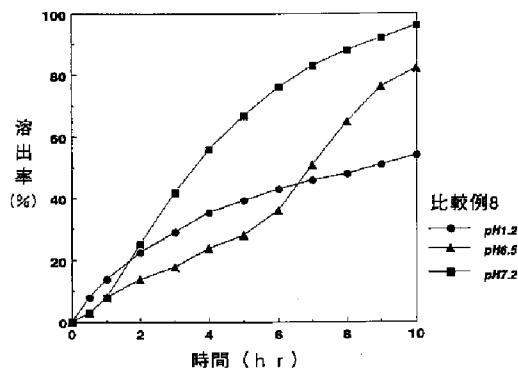
【図6】



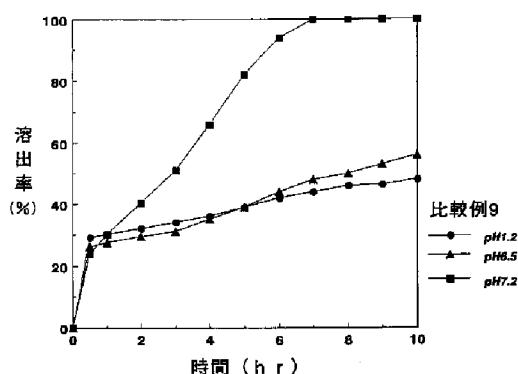
【図7】



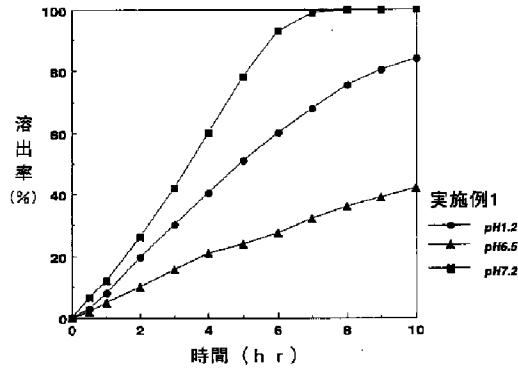
【図8】



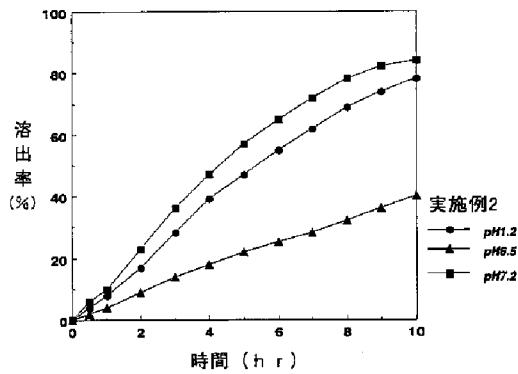
【図9】



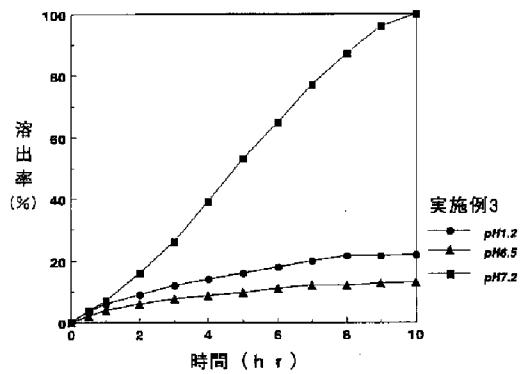
【図10】



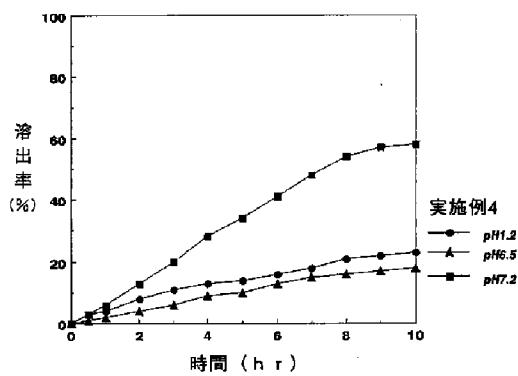
【図11】



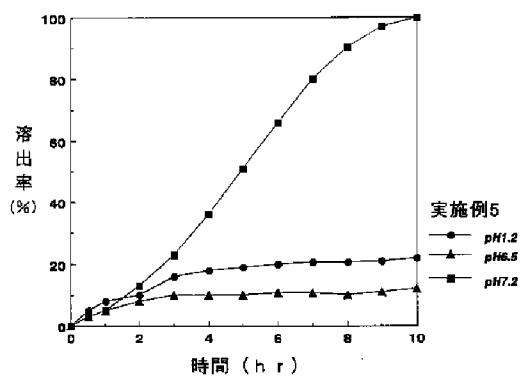
【図12】



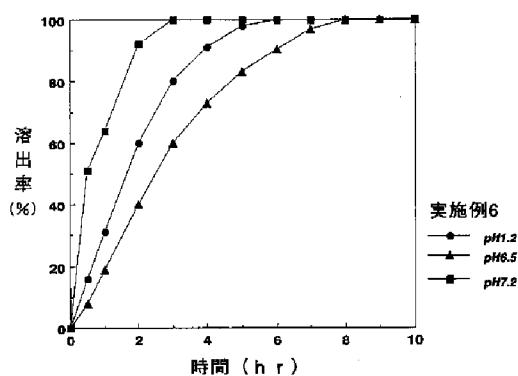
【図13】



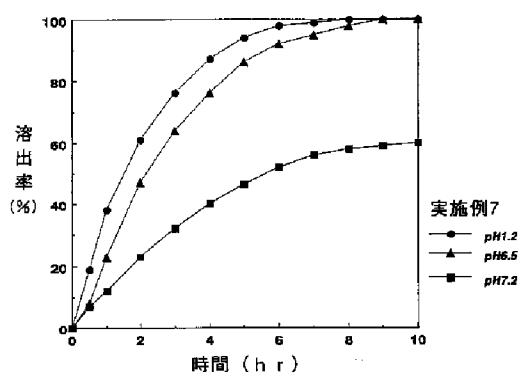
【図14】



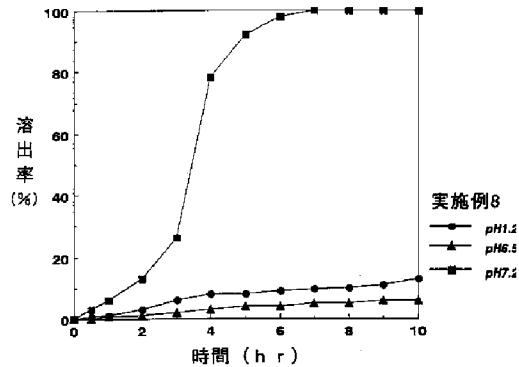
【図15】



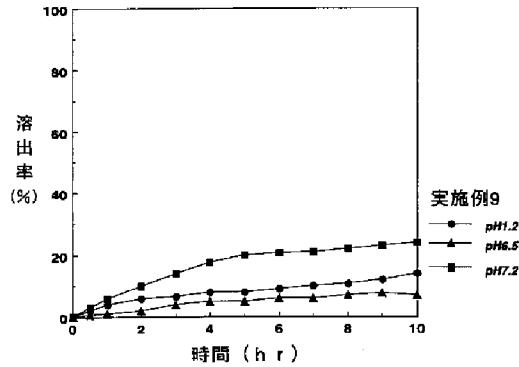
【図16】



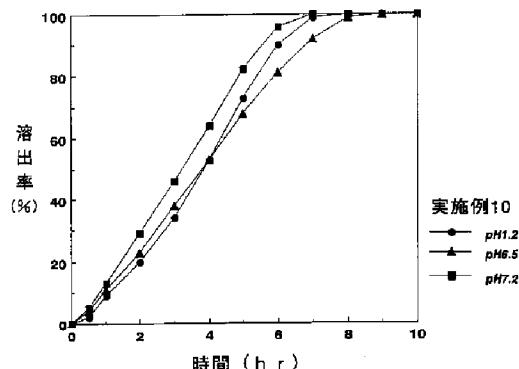
【図17】



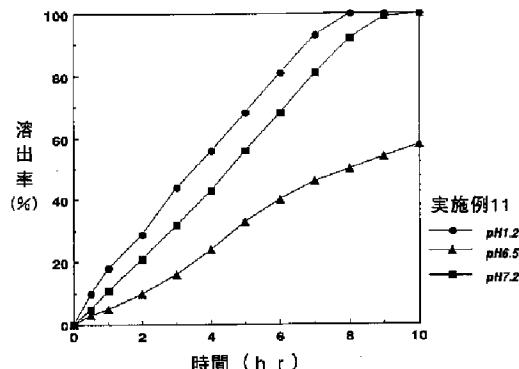
【図18】



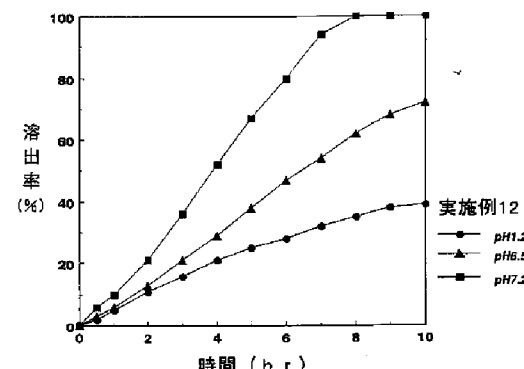
【図19】



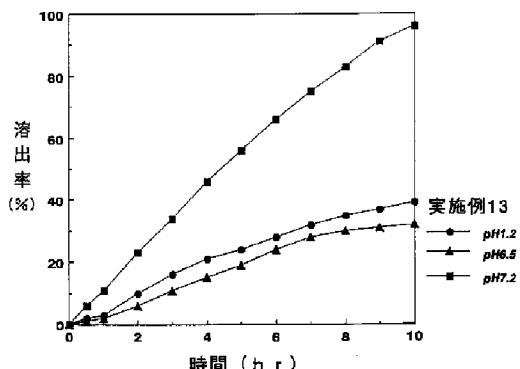
【図20】



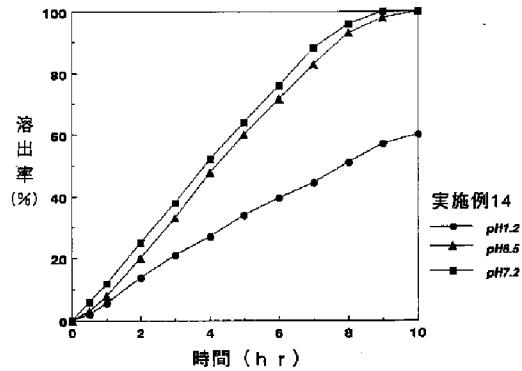
【図21】



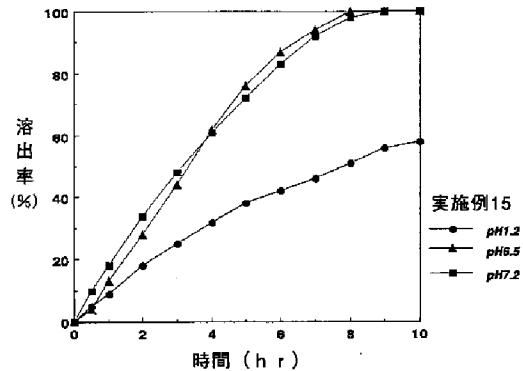
【図22】



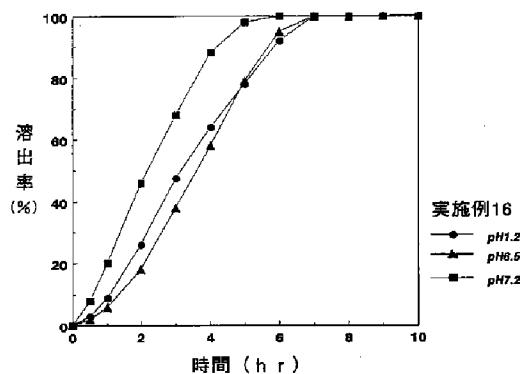
【図23】



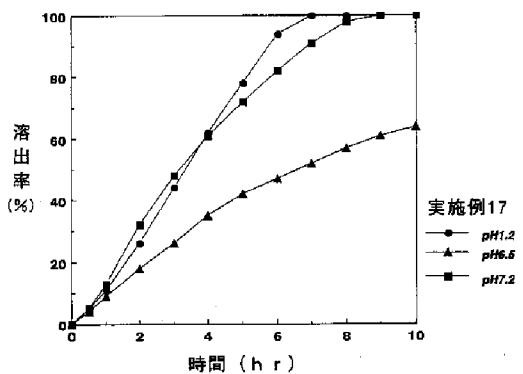
【図24】



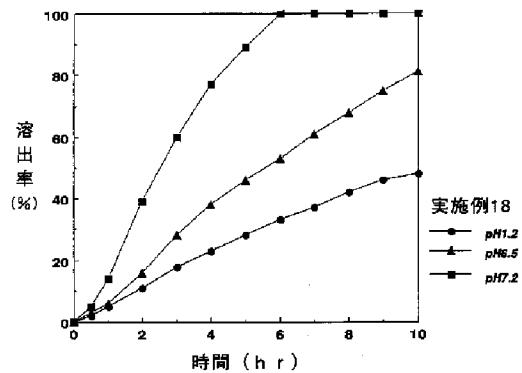
【図25】



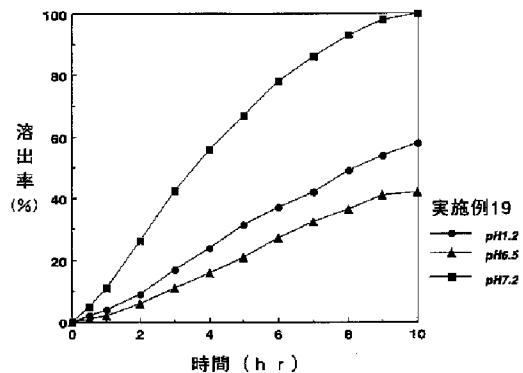
【図26】



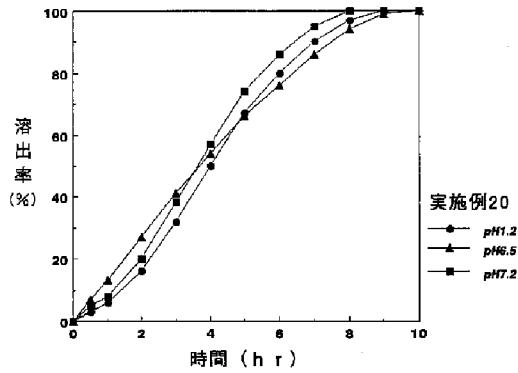
【図27】



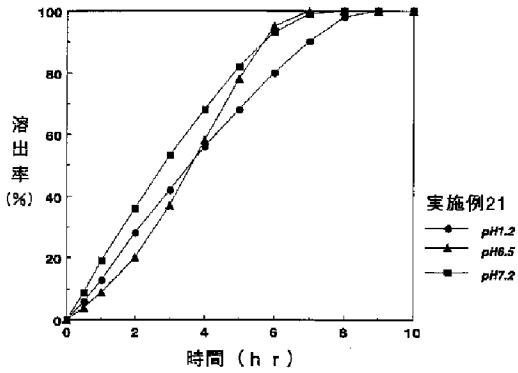
【図28】



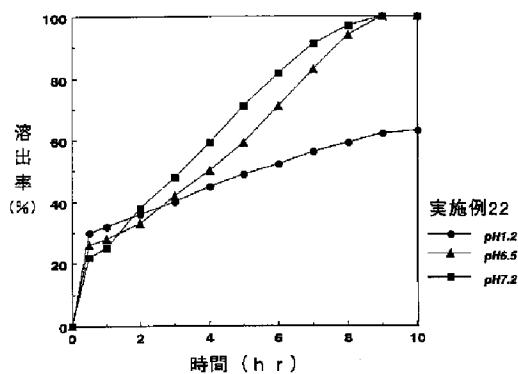
【図29】



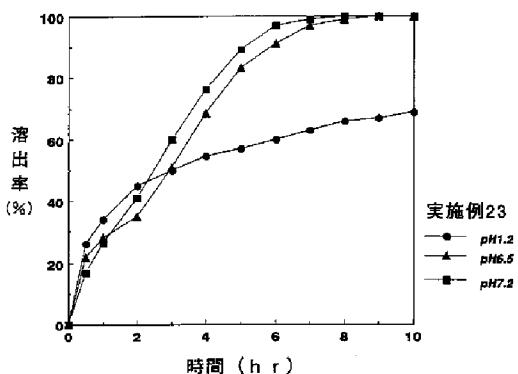
【図30】



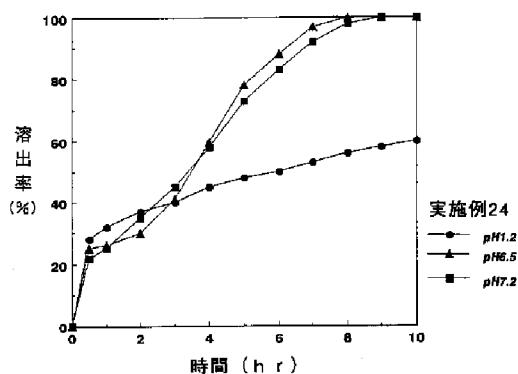
【図31】



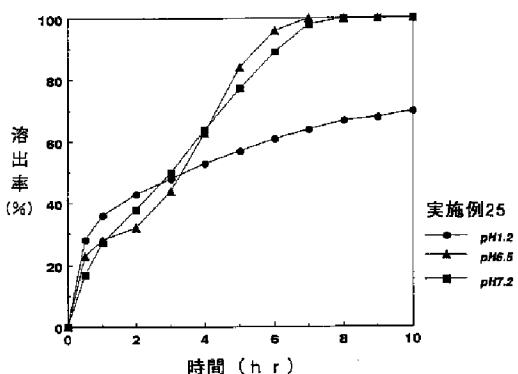
【図32】



【図33】



【図34】



【図35】

